

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



25 MAR 2005



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. April 2004 (15.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/030650 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/00
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/010732
- (22) Internationales Anmeldedatum:
26. September 2003 (26.09.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
102 45 525.2 27. September 2002 (27.09.2002) DE
60/414,225 27. September 2002 (27.09.2002) US
103 20 051.7 26. April 2003 (26.04.2003) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAXTER HEALTHCARE SA [CH/CH]; Hertistr.
2, CH-8304 Wallisellen (CH).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BAUER, Horst
[DE/DE]; Röhrenstrasse 12a, 91217 Hersbruck (DE).
REISSMANN, Thomas [DE/DE]; Massbornstrasse
44, 60437 Frankfurt am Main (DE). ROMEIS, Peter
[DE/DE]; Mühlrainstrasse 16, 63571 Gelnhausen (DE).
ROESSLER, Berthold [DE/DE]; Tismarstr. 6, 14776
Brandenburg (DE).
- (74) Anwalt: BACHMANN, Juergen; Baxter Oncology
GmbH, Patente/ G.108-F.220, Daimlerstr.40, 60314
Frankfurt am Main (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Erklärungen gemäß Regel 4.17:
— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US
— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US
- Veröffentlicht:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ADMINISTRATION FORM FOR PHARMACEUTICALLY ACTIVE PEPTIDES WITH SUSTAINED RELEASE
AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: DARREICHUNGSFORM FÜR PHARMAZEUTISCH AKTIVE PEPTIDE MIT ANHALTENDER WIRK-
STOFFFREIGABE (SUSTAINED RELEASE) UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to pharmaceutical administration forms with sustained release comprising at least one pharma-
cologically active peptide. The invention also relates to a method for the production thereof, a kit comprising a lyophilised peptide
and an aqueous solution of an inorganic salt or acetic acid salt and the use of an aqueous solution of an inorganic or acetic acid salt
for producing a pharmaceutical administration form which releases peptides in a continuous manner over a long period of time.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft pharmazeutische Darreichungsformen mit anhaltender Wirkstofffreigabe (sustai-
ned release) mit mindestens einem pharmakologisch aktiven Peptid, ein Verfahren zu deren Herstellung, einen Kit umfassend ein
lyophilisiertes Peptid und eine wässrige Lösung eines anorganischen Salzes oder Essigsäure-Salzes und die Verwendung einer wäss-
rigen Lösung eines anorganischen oder Essigsäure-Salzes zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform, die über einen
längeren Zeitraum eine anhaltende Peptidfreisetzung aufweist.

WO 2004/030650 A2

BEST AVAILABLE COPY

**Darreichungsform für pharmazeutisch aktive Peptide mit
anhaltender Wirkstofffreigabe (sustained release)
und Verfahren zu deren Herstellung**

5

Gebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Darreichungsformen mit anhaltender Wirkstofffreigabe (sustained release) mit mindestens einem pharmakologisch aktiven
10 Peptid, ein Verfahren zu deren Herstellung, einen Kit umfassend ein lyophilisiertes Peptid und eine wässrige Lösung eines anorganischen Salzes oder Essigsäure-Salzes und die Verwendung einer wässrigen Lösung eines anorganischen oder Essigsäure-Salzes zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform, die über einen längeren Zeitraum eine anhaltende Peptidfreisetzung aufweist.

15

Beschreibung des Standes der Technik

Im Stand der Technik sind die folgenden pharmazeutischen Darreichungsformen mit anhaltender Freigabe eines pharmazeutisch aktiven Peptids bekannt:

20

1. Pharmazeutische Darreichungsformen mit mikroverkapselten und/oder eingebetteten und/oder konjugierten pharmazeutisch aktiven Peptiden in einer biologisch abbaubaren polymerischen Matrix (z. B. beschrieben in: Maulding, H. V., J. Controlled Release (1987), 6, 167-76; Siegel, R. A., Langer, R. Pharm.Res.
25 (1984), 1, 2-10; Patent WO 9832423, Patent WO 2001078687).
2. Pharmazeutische Darreichungsformen umfassend aus kaum wasserlöslichen Komplexen des pharmazeutisch aktiven Peptids und einem organischen Trägermolekül, wie z.B. Polysacchariden. (z.B. beschrieben in: Patent WO
30 2000047234).

In beiden Fällen führt der enzymatische Abbau von Matrix oder Komplex zur anhaltenden Freigabe des Peptids.

Probleme im Zusammenhang mit dem Stand der Technik

Zur Herstellung der bekannten Mikrokapseln oder Partikel und unlöslichen Komplexe der Peptidverbindungen sind hoch anspruchsvolle Verfahrensweisen notwendig, um
5 Darreichungsformen mit anhaltender Wirkstofffreigabe zu erhalten. Normalerweise entstehen unlösliche oder schwerlösliche Verbindungen durch Ausfällung der Peptidverbindung mit dem Gegenion. Der Niederschlag wird durch Filtration und Zentrifugation aufgefangen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. In den meisten
10 Fällen wird das feste Material dann pulverisiert. Alle einzelnen Verfahrensschritte der Herstellung müssen unter GMP Bedingungen in einem aseptischen Arbeitsbereich durchgeführt werden, damit auf diese Weise die Sterilität des Endproduktes garantiert werden kann.

Bei dem Herstellungsverfahren von Mikrokapseln werden mehr oder weniger
15 toxische organische Lösungsmittel verwendet, um die biologisch abbaubare Polymermatrix zu lösen. Anschliessend werden die gelöste aktive Substanz und die Polymere der Matrix emulgiert. Nach Verdampfung des organischen Lösungsmittels werden die Partikel oder die Mikrokapseln getrennt, gewaschen und getrocknet.

20 Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass man Darreichungsformen mit anhaltender Wirkstofffreigabe (sustained release) für pharmazeutisch aktive Peptide durch Rekonstitution einer lyophilisierten Peptidverbindung mit einer
25 niedrigkonzentrierten anorganischen Salzlösung vor der Verabreichung erhält, wobei die Menge an lyophilisierter Peptidverbindung so gewählt wird, dass nach der Rekonstitution eine hochkonzentrierte Peptidlösung bzw. -suspension vorliegt.

Als eine mögliche Erklärung wird vermutet, dass es unter diesen Bedingungen zur
30 kontrollierten Entwicklung von Aggregaten der Peptidverbindungen kommt, dessen bzw. deren Auflösung verzögert ist. Die Folge ist dann die gefundene anhaltende Freigabe dieses Wirkstoffes in den Kreislauf. Dabei führt die Ausbildung der Aggregate zu einer kolloidalen Dispersion, deren Viskosität durch die Konzentration

der Peptidverbindung, der Salzkonzentration und der Standzeit nach Rekonstitution beeinflusst werden.

Gemäß der vorliegenden Erfindung werden pharmazeutische Gel-Zubereitungen

5 umfassend mindestens eine pharmazeutisch aktive ionische Peptidverbindung in einer vorbestimmten Menge des Wertes X_{optimum} (in mg Peptid pro ml der Zubereitung) vermischt mit einer wässrigen Lösung eines anorganischen oder Essigsäure-Salzes in einer vorbestimmten Konzentration des Wertes Y_{optimum} (in % Gewicht/Volumen), wobei nach dem Vermischen die Verabreichung sofort erfolgen

10 oder eine Standzeit von bis zu etwa 120 Minuten eingehalten werden kann und wobei der Wert X_{optimum} ausgewählt werden kann durch eine Testmethode A, umfassend die Stufen Verabreichen von verschiedenen Mengen X_n (Anzahl der verschiedenen Mengen n , wobei $n \geq 1$) (in mg) des Peptids als ein Gemisch mit einer isotonischen wässrigen Lösung von Mannitol an bzw. zu einem Testsystem und

15 Auswählen der Menge X_{optimum} (in mg Peptid pro ml Mischung), die im Versuch die günstigsten Blutplasmaspiegel des Peptids in dem Testsystem in Hinblick auf C_{max} (maximale Blutplasmakonzentration) und t_{max} (Zeitdauer zum Erreichen von C_{max}) lieferte, und wobei die Konzentration Y_{optimum} ausgewählt werden durch eine Testmethode B umfassend die Stufen Verabreichen der Menge X_{optimum} (in mg

20 Peptid pro ml Mischung) des Peptids als ein Gemisch mit wässrigen Lösungen, welche sich in der Konzentration Y_n (Anzahl der verschiedenen Konzentrationen n , wobei $n \geq 1$) (in % Gewicht/Volumen) unterschieden, an bzw. zu einem Testsystem und Auswählen der Konzentration Y_{optimum} (in % Gewicht/Volumen) wurde festgelegt als diejenige Konzentration, die im Versuch den höchsten Wert für die

25 Plasmakonzentration C_{active} ergab, wobei $C_{\text{min}} < C_{\text{active}} < C_{\text{max}}$ (C_{min} = niedrigste Plasmakonzentration des Peptids bei der das Peptid im Versuch noch eine ausreichende pharmazeutische Wirkung hat). Gleichzeitig hat es einen Einfluss auf den Zeitraum t_{active} bis die höchste Konzentration im Plasma erreicht wird, wobei $t_{\text{active}} > t_{\text{max}}$, bereitgestellt.

30

Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die pharmazeutisch aktive ionische Peptidverbindung kationisch ist.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die pharmazeutisch aktive ionische Peptidverbindung anionisch ist.

- 5 Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die pharmazeutisch aktive ionische Peptidverbindung ein mono-, di- oder multivalentes kationisches oder anionisches Peptid ist.
- 10 Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die pharmazeutisch aktive ionische Peptidverbindung ein mono-, di- oder multivalentes ampholytisches Peptid ist.

- 15 Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung eine Länge von 5 bis 20 Aminosäuren aufweist.

- 20 Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung eine Länge von 8 bis 12 Aminosäuren aufweist.

- 25 Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung ein GnRH-Analogon ist.

- 25 Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung ein GnRH-Antagonist ist.

- 30 Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung aus der Gruppe bestehend aus Cetrorelix, Teverelix, Abarelix, Ganirelix, Azaline B, Antide, Detirelix, Ramorelix, Degarelix, D-63153 oder deren pharmazeutisch aktives Salz oder Gemischen davon ausgewählt worden ist.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung der GnRH-Antagonist D-63153 ist.

5

Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass es sich bei dem anorganischen Salz oder dem Essigsäuresalz um ein physiologisch verträgliches Salz handelt.

- 10 Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass das wässrige anorganische Salz oder Essigsäuresalz aus der Gruppe bestehend aus Natriumchlorid, Kalziumchlorid, Magnesiumchlorid, Natriumacetat, Kalziumacetat und Magnesiumacetat ausgewählt worden ist.

15

Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die Mischung der pharmazeutisch aktiven, ionischen Peptidverbindung und der wässrigen Lösung des anorganischen Salzes oder des Essigsäuresalzes eine flüssige Suspension oder eine halb feste

- 20 Dispersion ist.

- Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die Menge X der pharmazeutisch aktiven, ionischen Peptidverbindung im Bereich von etwa 5 bis etwa 50 mg pro ml
25 der Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung liegt.

- Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die Menge X der pharmazeutisch aktiven, ionischen Peptidverbindung im Bereich von etwa 10 bis etwa 50 mg pro ml
30 der Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung liegt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die Menge X der pharmazeutisch

aktiven, ionischen Peptidverbindung im Bereich von etwa 20 bis etwa 30 mg pro ml der Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung liegt.

5 Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die Menge X der pharmazeutisch aktiven, ionischen Peptidverbindung im Bereich von etwa 25 mg pro ml der Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung liegt.

10 Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass D-63153 die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung ist und die Menge X im Bereich von etwa 5 bis etwa 50 mg pro ml der Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung liegt.

15 Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass D-63153 die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung ist und die Menge X im Bereich von etwa 10 bis etwa 50 mg pro ml der Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung liegt.

20 Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass D-63153 die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung ist und die Menge X im Bereich von etwa 20 bis etwa 30 mg pro ml der Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung liegt.

25 Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass D-63153 die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung ist und die Menge X im Bereich von etwa 25 mg pro ml der Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung liegt.

30 Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die Konzentration Y der wässrigen anorganischen oder Essigsäuresalzlösung gleich oder niedriger als 0.9% (Gewicht/Volumen) ist.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die Konzentration Y der wässrigen anorganischen oder Essigsäuresalz-Lösung im Bereich von etwa 0.01% bis etwa 0.9% (Gewicht/Volumen) liegt.

5

Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die Konzentration Y der wässrigen anorganischen oder Essigsäuresalz-Lösung im Bereich von etwa 0.05% bis etwa 0.5% (Gewicht/Volumen) liegt.

10

Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die Konzentration Y der wässrigen anorganischen oder Essigsäuresalz-Lösung etwa 0.1% (Gewicht/Volumen) ist.

15 Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass das anorganische Salz Natriumchlorid ist und dass die Konzentration Y gleich oder niedriger als etwa 0.9 % (Gewicht/Volumen) ist.

20 Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass das anorganische Salz Natriumchlorid ist und dass die Konzentration Y im Bereich von etwa 0.01% bis etwa 0.9% (Gewicht/Volumen) liegt.

25 Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass das anorganische Salz Natriumchlorid ist und dass die Konzentration Y im Bereich von etwa 0.05% bis etwa 0.5% (Gewicht/Volumen) liegt.

30 Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass das anorganische Salz Natriumchlorid ist und dass die Konzentration Y etwa 0.1% (Gewicht/Volumen) beträgt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass zumindest eine der pharmazeutisch aktiven ionischen Peptidverbindung D-63153 ist und das anorganische Salz Natriumchlorid ist.

5

Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass zumindest eine der pharmazeutisch aktiven ionischen Peptidverbindung D-63153 ist und deren Menge X etwa 25 ml pro ml der Zubereitung beträgt und dass das anorganische Salz Natriumchlorid ist und

10

dessen Konzentration Y etwa 0.1% (Gewicht/ Volumen) beträgt.

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung bereitgestellt, umfassend die Schritte A) Zusammenbringen einer Menge X_{optimum} (in mg pro ml der fertigen Zubereitung) von

15

mindestens einer pharmazeutisch aktiven Peptidverbindung in lyophilisierter Form und einer wässrigen Lösung eines anorganischen oder Essigsäure-Salzes in einer Konzentration mit dem Wert Y_{optimum} (% Gewicht/Volumen) und A) Vermischen der Komponenten.

20

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung D-63153 ist und das anorganische Salz Natriumchlorid ist.

25

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung D-63153 ist und dessen Menge etwa 25 mg/ml beträgt und dass das anorganische Salz Natriumchlorid ist und dessen Konzentration etwa 0.1 % (Gewicht/Volumen)

30

beträgt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung bereitgestellt, charakterisiert

durch weiter umfassend den Schritt der Sterilisation der Peptidformulierung durch Gammastrahlen- oder Elektronenstrahlbestrahlung stattfindet.

5 Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die Herstellung der Peptidformulierung unter Anwendung aseptischer Verfahrensweisen erfolgt.

10 Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Kit zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung bereitgestellt, umfassend eine vorher festgelegte Menge X (in mg pro ml der fertigen Zubereitung) einer pharmazeutisch aktiven, ionischen Peptidverbindung in lyophilisierter Form and einer wäßrigen Lösung eines anorganischen oder Essigsäure-Salzes in einer vorher festgelegten Konzentration Y % (Gewicht/Volumen).

15 Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird ein Kit zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die pharmazeutisch aktive Peptidverbindung D-63153 in lyophilisierter Form ist.

20 Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird ein Kit zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass das D-63153 Lyophilisat zusätzlich Mannit enthält.

25 Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird ein Kit zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass das anorganische Salz Natriumchlorid ist.

30 Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird ein Kit zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die Menge X an D-63153 etwa 25 mg pro fertiger Zubereitung und die Konzentration der wäßrigen Natriumchloridlösung etwa 0.1% Gewicht/Volumen beträgt.

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer pharmazeutisch aktiven Peptidverbindung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass eine pharmazeutische Zubereitung gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche subkutan oder intramuskulär dem Patienten
5 mittels einer Spritze verabreicht wird.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer pharmazeutisch aktiven Peptidverbindung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die verabreichte pharmazeutische
10 Zubereitung eine anhaltende pharmazeutische Aktivität aufweist.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer pharmazeutisch aktiven Peptidverbindung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die verabreichte pharmazeutische
15 Zubereitung eine anhaltende pharmazeutische Aktivität während mindestens 4 Wochen aufweist.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer pharmazeutisch aktiven Peptidverbindung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die verabreichte pharmazeutische
20 Zubereitung eine anhaltende pharmazeutische Aktivität während mindestens 8 Wochen aufweist.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer pharmazeutisch aktiven Peptidverbindung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die verabreichte pharmazeutische
25 Zubereitung eine anhaltende pharmazeutische Aktivität während mindestens 12 Wochen aufweist.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung einer hormonabhängigen Erkrankung an einem Patienten durch subkutane oder intramuskuläre Verabreichung der vorstehend genannten pharmazeutischen Zubereitungen bei einem Patienten, der dies benötigt,
30 bereitgestellt.

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung von Prostatakrebs bei einem Patienten durch subkutane oder intramuskuläre Verabreichung der vorstehend beschriebenen erfindungsgemässen pharmazeutischen Zubereitung an einem Patienten, der dies benötigt, bereitgestellt.

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung von Brustkrebs bei einem Patienten durch subkutane oder intramuskuläre Verabreichung der vorstehend beschriebenen erfindungsgemässen pharmazeutischen Zubereitung an einem Patienten, der dies benötigt, bereitgestellt.

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung von Uterusmyomen bei einem Patienten durch subkutane oder intramuskuläre Verabreichung der vorstehend beschriebenen erfindungsgemässen pharmazeutischen Zubereitung an einem Patienten, der dies benötigt, bereitgestellt.

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung von Endometriose bei einem Patienten durch subkutane oder intramuskuläre Verabreichung der vorstehend beschriebenen erfindungsgemässen pharmazeutischen Zubereitung an einem Patienten, der dies benötigt, bereitgestellt.

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung von Pubertas Precox bei einem Patienten durch subkutane oder intramuskuläre Verabreichung der vorstehend beschriebenen erfindungsgemässen pharmazeutischen Zubereitung an einem Patienten, der dies benötigt, bereitgestellt.

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Modifizierung der Fortpflanzungsfunktion bei einem Patienten durch subkutane oder intramuskuläre Verabreichung der vorstehend beschriebenen erfindungsgemässen pharmazeutischen Zubereitung an einem Patienten, der dies benötigt, bereitgestellt.

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass die Mischung der pharmazeutisch aktiven, ionischen Peptidverbindung und der wässrigen Lösung des

anorganischen Salzes oder des Essigsäuresalzes eine molekular- oder kolloidaldisperse Mischung ist, die von flüssiger bis zu halbfester Konsistenz sein kann.

- 5 Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass durch Rekonstitution eine kolloidale Dispersion entsteht.

- 10 Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt, dadurch charakterisiert, dass durch Lagerung bzw. Stehenlassen nach Rekonstitution eine kolloidale Dispersion entsteht, die in Abhängigkeit von der Zeit ihre Viskosität verändert und damit die Reproduzierbarkeit der verzögerten Wirkstofffreisetzung verbessert.

- 15 Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Kit umfassend ein lyophilisiertes pharmazeutisch aktives Peptid, beispielsweise D-63153, gegebenenfalls zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Hilfs- oder Zusatzstoffen, und eine niedrigkonzentrierte wäßrige Lösung eines anorganischen Salzes, vorzugsweise Natriumchlorid, bereitgestellt.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Peptidverbindung der Darreichungsform ein GnRH-Analoges, besser noch ein GnRH Antagonist, und das anorganische Salz ist ein hochlösliches physiologisches Salz, vorzugsweise Natriumchlorid.

5

Auf Grund der parenteralen Verabreichung ist es erforderlich, dass die pulverisierte Peptidverbindung und die Lösung für die Rekonstitution steril sind.

Die vorliegende Erfindung ermöglicht die einfache Herstellung von Suspensionen mit anhaltender Wirkstofffreigabe einer Peptidverbindung, bevorzugt eines GnRH-Antagonisten. Diese wird durch Rekonstitution eines hochkonzentrierten Lyophilisates der Peptidverbindung, enthaltend Mannitol, mit einer verdünnten anorganischen Salzlösung (z.B. Natriumchloridlösung) erhalten.

15 Die Bildung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierung ist dabei von folgenden Parametern abhängig:

1. der Konzentration der Peptidverbindung in der Lösung nach Rekonstitution
2. der Konzentration des anorganischen Salzes in dem zur Rekonstitution
20 eingesetzten Lösungsmittels
3. der Standzeit der Lösung nach Rekonstitution und dem damit erhalten Ausmaß der Aggregation, die durch die Viskositäts-erhöhung wiedergespiegelt wird.

Die hohe Konzentration der Peptidverbindung führt zu dessen Aggregation, die
25 durch Zugabe einer anorganischen Salzlösung kontrolliert werden kann. Mit zunehmender Salzkonzentration nimmt die Löslichkeit der Peptidverbindung ab. Die kolloidalen Eigenschaften treten gegenüber den Lösungseigenschaften in den Vordergrund, was durch die steigende Viskosität bis hin zum Gel verdeutlicht wird. Der Begriff „Gel“ steht hierbei für ein bikohärentes System bestehend aus dem
30 Peptidaggregat als der festen Phase und Wasser als der flüssigen Phase.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen für pharmazeutisch aktive Peptide mit anhaltender Wirkstofffreigabe (sustained release) liegen vor der Verabreichung stets als Gel vor.

In einem idealen Bereich der Salzkonzentration, kombiniert mit einer geeigneten Menge an Peptidverbindungen, kann eine anhaltenden Wirkstofffreigabe über einen Zeitraum von 4 Wochen oder mehr erhalten werden.

5

Für die anorganische Salzlösung kann jedes physiologisch verträgliche (tolerierete) anorganische Salz verwendet werden, vorzugsweise Natriumchlorid.

Die Rekonstitution erfolgt mit einer niedrigkonzentrierten Salzlösung. Die
10 Konzentration soll dabei gleich oder kleiner als etwa 0,9 % (Gewicht/Volumen) sein, vorzugsweise im Bereich von etwa 0,01 % bis etwa 0,9 %, besonders bevorzugt im Bereich von etwa 0,05 bis etwa 0,5 % (Gew./Vol.), ganz vorzugsweise bei etwa 0,1 % (Gew./Vol.) liegen.

15 Bevorzugt ist eine niedrigkonzentrierte Natriumchloridlösung mit einer Natriumchloridkonzentration im Bereich von etwa 0,05 bis etwa 0,5 % (Gew./Vol.), vorzugsweise von etwa 0,1 % (Gew./Vol.).

Das Peptid in der Formulierung ist eine pharmakologisch wirksame peptidische
20 Verbindung welches ein mono-, di oder multivalentes kationisches oder anionisches Peptid sein kann. Das Peptid kann in der Länge aus 5 bis 20 Aminosäuren bestehen, mehr bevorzugt aus 8 bis 12 Aminosäuren in der Länge. Mehr im Detail ist die Peptidverbindung ein GnRH Analoges und der GnRH Analoge ist ein GnRH-Antagonist. GnRH Analoge sind z.B. Cetrorelix, Teverelix (Deghenghi et al., Biomed
25 & Pharmacother 1993, 47, 107), Abarelix (Molineaux et al., Molecular Urology 1998, 2, 265), Ganirelix (Nestor et al., J. Med. Chem. 1992, 35, 3942), Azaline B, Antide, A-75998 (Cannon et al., J. Pharm. Sci. 1995, 84, 953), Detirelix (Andreyko et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992, 74, 399), RS-68439, Ramorelix (Stöckemann and Sandow, J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1993, 119, 457), Degarelix (Broqua, P.; Riviere
30 et al., JPET 301, 95), D-63153 (PCT: EP00/02165).

Die Strukturen der oben genannten GnRH-Analogue werden beispielsweise in den oben angegebenen Referenzen und in den nachfolgenden Übersichtsartikeln dargestellt: Behre et al., GnRH antagonists: an overview, Proceedings of the 2nd

World Conference on Ovulation Induction, The Parthenon Publishing Group Ltd, UK;
Kutscher et al., Angew. Chem. 1997, 109, 2240.

Die Verbindung D-63 153 ist unter anderem in der deutschen Patentanmeldung Nr.
5 DE 199 11 771.3 beschrieben. Die physikalisch-chemischen Daten sind in Fig. 6
zusammengefasst.

Die Konzentration des pharmazeutisch aktiven Peptids kann im Bereich von etwa 5
mg/ml bis etwa 50 mg/ml, vorzugsweise etwa 10 mg/ml bis etwa 50 mg/ml,
10 besonders bevorzugt etwa 20 mg/ml bis etwa 30 mg/ml und ganz besonders
bevorzugt bei etwa 25 mg/ml liegen (ml = Gesamtvolumen der fertigen
Darreichungsform).

Alle pharmazeutisch aktiven Peptide können bei den genannten Konzentrationen
15 eingesetzt werden. Das Peptid D-63 153 ist besonders bevorzugt.

Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur
Herstellung von Darreichungsformen für pharmazeutisch aktive Peptide mit
anhaltender Wirkstofffreigabe (sustained release) bereitgestellt.

20 Entsprechend der Erfindung wird das Acetatsalz Base der Peptidverbindung in
wässriger Essigsäure vollständig gelöst bis eine klare Lösung vorliegt. Die Lösung
wird mit Wasser für Injektionszwecke verdünnt, welches die nötige Menge an
Mannitol erhält, so dass eine isotonische Lösung entsteht, die verabreicht werden
25 kann. Nach dem Sterilfiltrieren der Lösung wird diese in Fläschchen (vials) gefüllt
und lyophilisiert.

Zur Rekonstitution vor der Verabreichung wird eine Natriumchloridlösung (z.B. 0.1%)
verwendet, um so die Aggregation des Peptides und damit auch die Löslichkeit zu
30 kontrollieren. Die Rekonstitution erfolgt gegebenenfalls durch behutsames
Schwenken oder Schütteln, wobei eine Schaumbildung zu vermeiden ist.

Die erfindungsgemässen pharmazeutischen Darreichungsformen erlauben die
anhaltende Zuführung der Peptidverbindung nach Verabreichung der

Darreichungsform bei dem Subjekt. Dauer und Ausmass der Zuführung können durch Änderung der Konzentrationen von Peptidverbindung und die Konzentration des verwendeten Salzes variiert werden.

- 5 Desweiteren ist die Standzeit nach Rekonstitution für die Freisetzung des peptidischen Wirkstoffes von Bedeutung. Die Standzeit kann zwischen etwa 0 bis etwa 120 min, vorzugsweise zwischen etwa 10 bis etwa 120 Minuten, besonders bevorzugt zwischen etwa 15 bis 60 Minuten liegen. Es wurde gefunden, dass das durch Aggregation erhaltene kolloidale System sich während der Standzeit verändert
10 und dass sich die Viskosität erhöht. Bei einer Standzeit von mehr als etwa 120 min war keine signifikante Veränderung der Viskosität mehr zu beobachten.

- Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Darreichungsformen können vorzugsweise subkutan (s.c.) oder intramuskulär (i.m.) verabreicht werden. Im Falle
15 der intramuskulären Verabreichung erfolgt die Injektion beispielsweise in den M. gluteus maximus, vorzugsweise in den äußeren oberen Quadranten des M. gluteus maximus. Im Falle der subkutanen Verabreichung erfolgt die Injektion beispielsweise in die Subkutis des Abdomens.

- 20 Die vorliegende Erfindung wird in den nachstehenden Beispielen 1 bis 7 näher beschrieben ohne die Erfindung darauf zu beschränken.

Beispiel 1

- 200 g reines D-63153 (kalkuliert als freie Base) werden in 3386,7 g 30 %ige
25 wässriger Essigsäure gelöst, so dass eine klare Lösung entsteht. 438,4 g Mannitol wird zugefügt und unter Rühren aufgelöst. Die Lösung wird mit Wasser für Injektionszwecke auf eine Gesamtmenge von 20320 g aufgefüllt.

Nachdem die Lösung steril gefiltert worden ist, wird sie in 10 ml Portionen in Fläschchen (vials) zur Lyophilisation abgefüllt.

- 30 Nach dem Verfahren enthält jedes Fläschchen 100 mg D-63153 (freie Base) und 109,6 mg Mannitol.

Das Lyophilisat wird durch Zugabe von 4 ml 0,1%ige Natriumchloridlösung und behutsames Schütteln (Schaumbildung vermeiden) rekonstituiert, um eine Suspension von 25 mg/ml zu erhalten.

Beispiel 2

5 Lyophilisate, die 75 mg D-63153 enthalten, wurden hergestellt und mit 3 ml Lösungsmittel rekonstituiert (25 mg D-63153/ml). Die Rekonstitution erfolgte mit sterilem Wasser für Injektionszwecke (Nicht-Depot Darreichungsform; siehe Tabelle 1) beziehungsweise mit 0,1 % NaCl (Depot Darreichungsform; siehe Tabelle 2). Eine einmalige Dosis von 1,68 mg/kg wurde Beagle Hunden subkutan injiziert. Die D-
10 63153-Plasmaspiegel wurden zu verschiedenen Zeitpunkten nach Verabreichung gemessen.

Durch die Verwendung der Depot-Darreichungsform konnten die Maximum-Plasmaspiegel (Cmax) gesenkt werden, während die Fläche unter der Kurve weitgehend stabil erhalten blieb, welches einen Depoteffekt ergibt. Die absolute
15 Bioverfügbarkeit blieb weitgehend unverändert und wurde mit 62 % für die Nicht-Depot Darreichungsform, beziehungsweise 64.3% für die Depot-Form berechnet [Schwahn and Romeis, 1999].

20 Beispiel 3

Um das D-63153-Depot auf seine testosteronunterdrückendes Potential zu subrimieren, wurde es männlichen Ratten in 5 verschiedenen Dosen (5-25 mg/kg) intramuskulär (i.m.) injiziert. Die Depot Darreichungsform wurde durch Resuspendieren von D-63153-Lyophilisat in 0,1 %iger steriler NaCl generiert. Der
25 Testosteronspiegel wurde vor der Verabreichung des Medikaments gemessen und jeweils 4 Stunden, 8 Stunden und 24 Stunden danach. Desweiteren wurde der Testosteronspiegel in der ersten Woche nach Injektion täglich einmal und anschliessend an jedem 2. Tag bestimmt, jeweils so lange, bis der Testosteronwert wieder im normalen Bereich lag. Die Kontrollgruppe wurde nur mit einer
30 Vehikellösung behandelt (siehe Fig. 1).

Eine dosisabhängige Suppression der Testosteronspiegel konnte in allen Gruppen nachgewiesen werden. Die Suppression dauerte von 17 Tagen (5 mg/kg) bis zu 43 Tagen (20 mg/kg) an. Anschliessend lagen die Testosteronwerte innerhalb weniger Tage wieder im Normalbereich.

Beispiel 4

10 mg-Lyophilisate von D-63153 wurden in 4 ml sterilem Wasser für
5 Injektionszwecke rekonstituiert (Nicht-Depot Darreichungsform, 2,5 mg/ml D-63153, klinische Phase 1a) und 100 mg-Lyophilisate von D-63153 wurden in 4 ml 0,1 % NaCl gelöst (Depot Darreichungsform, 25 mg/ml D-63153, klinische Phase 1b). Männlichen freiwilligen Versuchspersonen wurden 10 mg pro Person intramuskulär injiziert. An bestimmten Zeitpunkten nach der Verabreichung wurden die
10 Plasmaspiegel von D-63153 gemessen (siehe Tabelle 3).

Die Ergebnisse zeigen das der Depoteffekt sowohl durch niedrigere C_{max} und AUC_{0-24} Plasmaspiegel als auch durch eine Verlängerung von t_{max} , $t_{1/2}$ und vor allem ein Anstieg der MRT (mean residence time) bestätigt werden kann. Die Depot Darreichungsform hat fast die gleiche $AUC_{0-tlast}$ wie die Nicht-Depot
15 Darreichungsform (887,44 ng*h/ml verglichen mit 1165,93 ng*h/ml) wodurch gezeigt wird, dass beide Zusammensetzungen ähnliche biologische Verfügbarkeiten haben. Aus der Depot Darreichungsform wird langsamer freigesetzt, angezeigt durch einen niedrigeren C_{max} Spiegel und einen mehr als doppelt so hohen MRT Wert.

20

Beispiel 5

Lyophilisate, die 65 mg und 100 mg D-63153 enthalten, wurden hergestellt und mit Lösungsmittel so rekonstituiert, dass eine Lösung erhalten wird, die eine
25 Konzentration von 25 mg D-63153/ml aufweist. Als Lösungsmittel dienten Wasser für Injektionszwecke, 0,1% NaCl-Lösung und 0,2 % NaCl-Lösung. Es wurde das Ausmass der Veränderungen der kolloidalen Eigenschaften der Lösungen anhand von deren Viskositäten untersucht. Die Ergebnisse sind in Fig. 2 zusammengefasst.

30

Beispiel 6

Lyophilisate, die 100 mg D-63153 enthalten, wurden hergestellt und mit Lösungsmittel so rekonstituiert, dass eine Lösung erhalten wird, die eine Konzentration von

25 mg/ml aufweist. Zur Beschreibung der Veränderung des kolloiddispersen Systems, dass nach Rekonstitution entsteht, ist in Fig. 3 die Viskosität in Abhängigkeit von der Standzeit bzw. Lagerzeit nach Rekonstitution dargestellt.

5

Beispiel 7

Lyophilisate, die 65 mg D-63153 enthalten, wurden hergestellt und mit 2,6 ml eine 0,1%igen NaCl-Lösung rekonstituiert, die erhaltene Lösung wurde zum einen sofort
 10 (Standzeit: 0 Minuten) s.c. an Hunden appliziert (siehe Fig. 4) und zum anderen nach einer Stunde nach Rekonstitution (Standzeit: 60 min) s.c. (siehe Fig. 5) an Hunden appliziert. Die Plasmaspiegel von D-63153 wurden über eine Zeit von 72 Stunden ermittelt.

Das durch Aggregation erhaltene kolloidale System verändert sich während der
 15 Standzeit, in dem sich dessen Viskosität erhöht. Damit verbunden ist eine leichte Veränderung der Plasmaspiegelkurven, mit dem Ergebnis, dass die maximale Plasmakonzentration erniedrigt und die Reproduzierbarkeit der Plasmaspiegelkurven verbessert ist.

20

Tabelle 1 (vgl. Beispiel 2): Pharmakokinetische Parameter von D-63153 Nicht-Depot Darreichungsform in Beagle Hunden, 1,68 mg/kg s.c.

Pharmakokinetische Parameter von D-63153				
D = 1.68 mg Peptidbase / kg n = 4	D-63153 in 5.2% wässrig.Mannitol			
	C _{max}	t _{max}		AUC _{norm}
	[ng/ml]	[h]		[ng·h/ml]
Mittelwert	216,55	5,0		19434,3
Min	139,16	2,0		15458,0
Max	251,90	6,0		22103,8

25 Tabelle 2 (vgl. Beispiel 2): Pharmakokinetische Parameter von D-63153 Depot Darreichungsform in Beagle Hunden, 1,68 mg/kg s.c.

Pharmakokinetische Parameter von D-63153			
D = 1.68 mg Peptidbase / kg n = 4	D-63153 in wässr. Mannitol / 0.1% NaCl		
	C _{max}	t _{max}	AUC
	[ng/ml]	[h]	[ng·h/ml]
Mittelwert	97,44	7,0	17688,2
Min	64,75	2,0	14445,6
Max	199,62	8,0	19676,9

5 Tabelle 3 (vgl. Beispiel 4): Pharmakokinetische Parameter von D-63153: Vergleich zwischen Nicht-Depot und Depot Darreichungsform in männlichen freiwilligen Versuchspersonen, 10 mg/Person (0,14-0,17 mg/kg) i.m.

Person	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]	t _{last} [h]	AUC _{0-tlast} [ng·h/ml]	AUC ₀₋₂₄ [ng·h/ml]	AUC ₀₋₂₄ [%]	t _{1/2} [h]	MRT [h]
n	6	6	6	6	6	6	6	6
Nicht-Depot	99,90	0,50	300,00	1165,93	495,41	42,40	27,60	52,24
Depot	11,02	2,50	360,00	887,44	151,05	16,7	50,05	129,36

Patentansprüche:

1. Pharmazeutische Gel-Zubereitung umfassend mindestens eine pharmazeutisch aktive ionische Peptidverbindung in einer vorbestimmten Menge des Wertes X_{optimum} (in mg Peptid pro ml der Zubereitung) vermischt mit einer wässrigen Lösung eines anorganischen Salzes oder Essigsäure-Salzes in einer vorbestimmten Konzentration des Wertes Y_{optimum} (in % Gewicht/Volumen), wobei nach dem Vermischen die Verabreichung sofort erfolgen kann oder eine Standzeit von bis zu etwa 120 Minuten, vorzugsweise zwischen etwa 10 bis etwa 120 min, besonders bevorzugt zwischen etwa 15 und etwa 60 min eingehalten wird und wobei der Wert X_{optimum} ausgewählt werden kann durch eine Testmethode A, umfassend die Stufen Verabreichen von verschiedenen Mengen X_n (Anzahl der verschiedenen Mengen n , wobei $n \geq 1$) (in mg) des Peptids als ein Gemisch mit einer isotonischen wässrigen Lösung von Mannitol an bzw. zu einem Testsystem und Auswählen der Menge X_{optimum} (in mg Peptid pro ml Mischung), die im Versuch die günstigsten Blutplasmaspiegel des Peptids in dem Testsystem in Hinblick auf C_{max} (maximale Blutplasmakonzentration) und t_{max} (Zeitdauer zum Erreichen von C_{max}) lieferte, und wobei die Konzentration Y_{optimum} ausgewählt werden durch eine Testmethode B umfassend die Stufen Verabreichen der Menge X_{optimum} (in mg Peptid pro ml Mischung) des Peptids als ein Gemisch mit wässrigen Lösungen, welche sich in der Konzentration Y_n (Anzahl der verschiedenen Konzentrationen n , wobei $n \geq 1$) (in % Gewicht/Volumen) unterscheiden, an bzw. zu einem Testsystem und Auswählen der Konzentration Y_{optimum} (in % Gewicht/Volumen) wurde festgelegt als diejenige Konzentration, die im Versuch den höchsten Wert für die Plasmakonzentration C_{active} ergab, wobei $C_{\text{min}} < C_{\text{active}} < C_{\text{max}}$ (C_{min} = niedrigste Plasmakonzentration des Peptids bei der das Peptid im Versuch noch eine ausreichende pharmazeutische Wirkung hat). Gleichzeitig hat es einen Einfluss auf den Zeitraum t_{active} bis die höchste Konzentration im Plasma erreicht wird, wobei $t_{\text{active}} > t_{\text{max}}$.
2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch aktive ionische Peptidverbindung kationisch ist.

3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass die pharmazeutisch aktive ionische Peptidverbindung anionisch ist.
4. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
5 dass die pharmazeutisch aktive ionische Peptidverbindung ein mono-, di- oder multivalentes kationisches oder anionisches Peptid ist.
5. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass die pharmazeutisch aktive ionische Peptidverbindung ein mono-, di- oder
10 multivalentes ampholytisches Peptid ist.
6. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung eine Länge von 5 bis 20 Aminosäuren aufweist.
15
7. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung eine Länge von 8 bis 12 Aminosäuren aufweist.
- 20 8. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung ein GnRH-Analogon ist.
9. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung ein GnRH-Antagonist ist.
25
10. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung
30 aus der Gruppe bestehend aus Cetrorelix, Teverelix, Abarelix, Ganirelix, Azaline B, Antide, Detirelix, Ramorelix, Degarelix, D-63153 oder deren pharmazeutisch aktives Salz oder Gemischen davon ausgewählt worden ist.

11. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung der GnRH-Antagonist D-63153 ist.
- 5 12. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem anorganischen Salz oder dem Essigsäuresalz um ein physiologisch verträgliches Salz handelt.
- 10 13. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das wässrige anorganische Salz oder Essigsäuresalz aus der Gruppe bestehend aus Natriumchlorid, Kalziumchlorid, Magnesiumchlorid, Natriumacetat, Kalziumacetat und Magnesiumacetat ausgewählt worden ist.
- 15 14. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischung der pharmazeutisch aktiven, ionischen Peptidverbindung und der wässrigen Lösung des anorganischen Salzes oder des Essigsäuresalzes eine flüssige Suspension oder eine halbfeste Dispersion ist.
- 20 15. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge X der pharmazeutisch aktiven, ionischen Peptidverbindung im Bereich von etwa 5 bis etwa 50 mg pro ml der Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung liegt.
- 25 16. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge X der pharmazeutisch aktiven, ionischen Peptidverbindung im Bereich von etwa 10 bis etwa 50 mg pro ml der Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung liegt.
- 30 17. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge X der pharmazeutisch aktiven, ionischen Peptidverbindung im Bereich von etwa 20 bis etwa 30 mg pro ml der Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung liegt.

18. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge X der pharmazeutisch aktiven, ionischen Peptidverbindung im Bereich von etwa 25 mg pro ml der Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung liegt.
19. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass D-63153 die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung ist und die Menge X im Bereich von etwa 5 bis etwa 50 mg pro ml der Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung liegt.
20. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass D-63153 die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung ist und die Menge X im Bereich von etwa 10 bis etwa 50 mg pro ml der Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung liegt.
21. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass D-63153 die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung ist und die Menge X im Bereich von etwa 20 bis etwa 30 mg pro ml der Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung liegt.
22. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass D-63153 die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung ist und die Menge X im Bereich von etwa 25 mg pro ml der Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung liegt.
23. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration Y der wässrigen anorganischen oder Essigsäuresalzlösung gleich oder niedriger als 0.9% (Gewicht/Volumen) ist.
24. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration Y der

wässrigen anorganischen oder Essigsäuresalz-Lösung im Bereich von etwa 0.01% bis etwa 0.9% (Gewicht/Volumen) liegt.

25. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten
5 Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration Y der wässrigen anorganischen oder Essigsäuresalz-Lösung im Bereich von etwa 0.05% bis etwa 0.5% (Gewicht/Volumen) liegt.
26. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten
10 Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration Y der wässrigen anorganischen oder Essigsäuresalz-Lösung etwa 0.1% (Gewicht/Volumen) ist.
27. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten
15 Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das anorganische Salz Natriumchlorid ist und dass die Konzentration Y gleich oder niedriger als etwa 0.9 % (Gewicht/Volumen) ist.
28. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten
20 Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das anorganische Salz Natriumchlorid ist und dass die Konzentration Y im Bereich von etwa 0.01% bis etwa 0.9% (Gewicht/Volumen) liegt.
29. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten
25 Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das anorganische Salz Natriumchlorid ist und dass die Konzentration Y im Bereich von etwa 0.05% bis etwa 0.5% (Gewicht/Volumen) liegt.
30. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten
30 Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das anorganische Salz Natriumchlorid ist und dass die Konzentration Y etwa 0.1% (Gewicht/Volumen) beträgt.

31. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest eine der pharmazeutisch aktiven ionischen Peptidverbindung D-63153 ist und das anorganische Salz Natriumchlorid ist.
- 5
32. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest eine der pharmazeutisch aktiven ionischen Peptidverbindung D-63153 ist und deren Menge X etwa 25 ml pro ml der Zubereitung beträgt und dass das anorganische Salz Natriumchlorid ist und dessen Konzentration Y etwa 0.1% (Gewicht/
- 10 Volumen) beträgt.
33. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche, umfassend die Schritte A)
- 15 Zusammenbringen einer Menge X_{optimum} (in mg pro ml der fertigen Zubereitung) von mindestens einer pharmazeutisch aktiven Peptidverbindung in lyophilisierter Form und einer wässrigen Lösung eines anorganischen oder Essigsäure-Salzes in einer Konzentration mit dem Wert Y_{optimum} (% Gewicht/Volumen) und A) Vermischen der Komponenten.
- 20
34. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung D-63153 ist und das anorganische Salz Natriumchlorid ist.
- 25
35. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung D-63153 ist und dessen Menge etwa 25 mg/ml beträgt und dass das anorganische Salz Natriumchlorid ist und dessen Konzentration etwa 0.1 % (Gewicht/Volumen) beträgt.
- 30
36. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, weiter umfassend den Schritt der Sterilisation der Peptidformulierung durch Gammastrahlen- oder Elektronenstrahlbestrahlung stattfindet.

37. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, wobei die Herstellung der Peptidformulierung unter Anwendung aseptischer Verfahrensweisen erfolgt.
- 5
38. Kit zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, umfassend eine vorher festgelegte Menge X (in mg pro ml der fertigen Zubereitung) einer pharmazeutisch aktiven, ionischen Peptidverbindung in lyophilisierter Form and einer wäßrigen Lösung eines anorganischen oder Essigsäure-Salzes in einer vorher festgelegten
- 10 Konzentration Y % (Gewicht/Volumen).
39. Kit nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch aktive Peptidverbindung D-63153 in lyophilisierter Form ist.
- 15 40. Kit nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass das D-63153 Lyophilisat zusätzlich Mannit enthält.
41. Kit nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass das anorganische Salz Natriumchlorid ist.
- 20
42. Kit nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge X an D-63153 etwa 25 mg pro fertiger Zubereitung und die Konzentration der wäßrigen Natriumchloridlösung etwa 0.1% Gewicht/Volumen beträgt.
- 25
43. Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer pharmazeutisch aktiven Peptidverbindung, dadurch gekennzeichnet, dass eine pharmazeutische Zubereitung gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche subkutan oder intramuskulär dem Patienten mittels einer Spritze verabreicht wird.
- 30
44. Verfahren gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die verabreichte pharmazeutische Zubereitung eine anhaltende pharmazeutische Aktivität aufweist.

45. Verfahren gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die verabreichte pharmazeutische Zubereitung eine anhaltende pharmazeutische Aktivität während mindestens 4 Wochen aufweist.
- 5 46. Verfahren gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die verabreichte pharmazeutische Zubereitung eine anhaltende pharmazeutische Aktivität während mindestens 8 Wochen aufweist.
- 10 47. Verfahren gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die verabreichte pharmazeutische Zubereitung eine anhaltende pharmazeutische Aktivität während mindestens 12 Wochen aufweist.
- 15 48. Verfahren zur Behandlung einer hormonabhängigen Erkrankung an einem Patienten durch subkutane oder intramuskuläre Verabreichung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche an einem Patienten, der dies benötigt.
- 20 49. Verfahren zur Behandlung von Prostatakrebs bei einem Patienten durch subkutane oder intramuskuläre Verabreichung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche an einem Patienten, der dies benötigt.
- 25 50. Verfahren zur Behandlung von Brustkrebs bei einem Patienten durch subkutane oder intramuskuläre Verabreichung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche an einem Patienten, der dies benötigt.
- 30 51. Verfahren zur Behandlung von Uterusmyomen bei einem Patienten durch subkutane oder intramuskuläre Verabreichung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche an einem Patienten, der dies benötigt.
52. Verfahren zur Behandlung von Endometriose bei einem Patienten durch subkutane oder intramuskuläre Verabreichung einer pharmazeutischen

Zubereitung gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche an einem Patienten, der dies benötigt.

53. Verfahren zur Behandlung von Pubertas Precox bei einem Patienten durch
5 subkutane oder intramuskuläre Verabreichung einer pharmazeutischen
Zubereitung gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche an einem
Patienten, der dies benötigt.
54. Verfahren zur Modifizierung der Fortpflanzungsfunktion bei einem Patienten
10 durch subkutane oder intramuskuläre Verabreichung einer pharmazeutischen
Zubereitung gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche an einem
Patienten, der dies benötigt.
55. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten
15 Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischung der pharmazeutisch
aktiven, ionischen Peptidverbindung und der wässrigen Lösung des
anorganischen Salzes oder des Essigsäuresalzes eine molekular- oder
kolloidaldisperse Mischung ist, die von flüssiger bis zu halbfester Konsistenz sein
kann.
20
56. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten
Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass durch Rekonstitution eine
kolloidale Dispersion entsteht.
- 25 57. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten
Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass durch Lagerung bzw.
Stehenlassen nach Rekonstitution eine kolloidale Dispersion entsteht, die in
Abhängigkeit von der Zeit ihre Viskosität verändert und damit die
Reproduzierbarkeit der verzögerten Wirkstofffreisetzung verbessert.
30
58. Kit umfassend ein lyophilisiertes pharmazeutisch aktives Peptid, beispielsweise
D-63153, gegebenenfalls zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch
verträglichen Hilfs- oder Zusatzstoffen, und eine niedrigkonzentrierte wässrige
Lösung eines anorganischen Salzes, vorzugsweise Natriumchlorid.

Figuren

Fig. 1 (vgl. Beispiel 3): Dosisabhängige Suppression von Testosteron-Spiegeln durch D-63153 Depot in männlichen Ratten, 5-25 mg/kg i.m., Durchschnittswerte

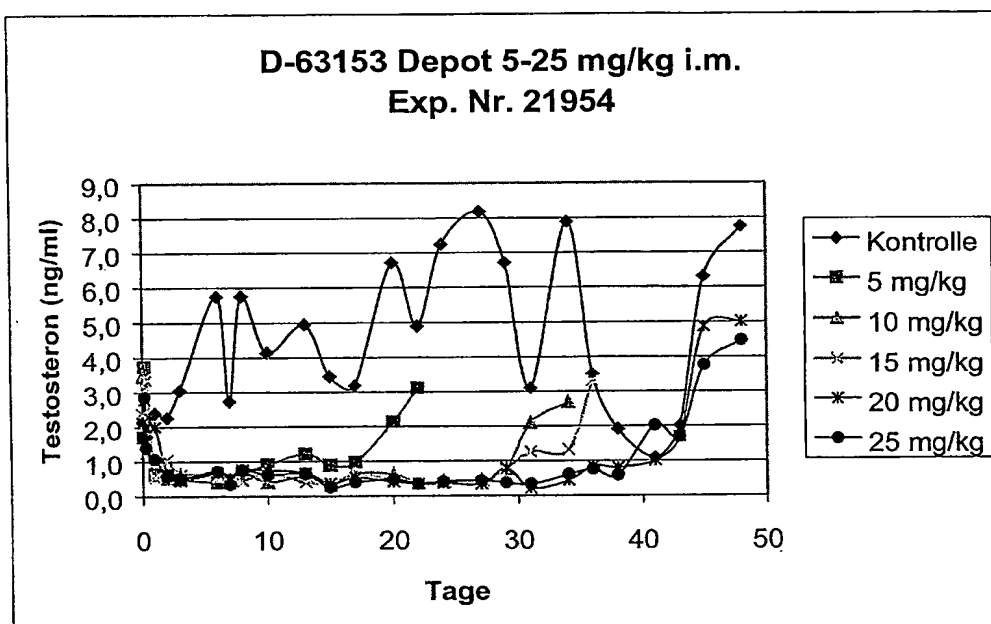


Fig. 2 (vgl. Beispiel 5): Darstellung der Abhängigkeit der Viskosität von D-63153-Zubereitung von dem verwendeten Lösungsmittel (Viskosität wurde mittels Mikro-Kugelfall-Viskosimeter bestimmt)

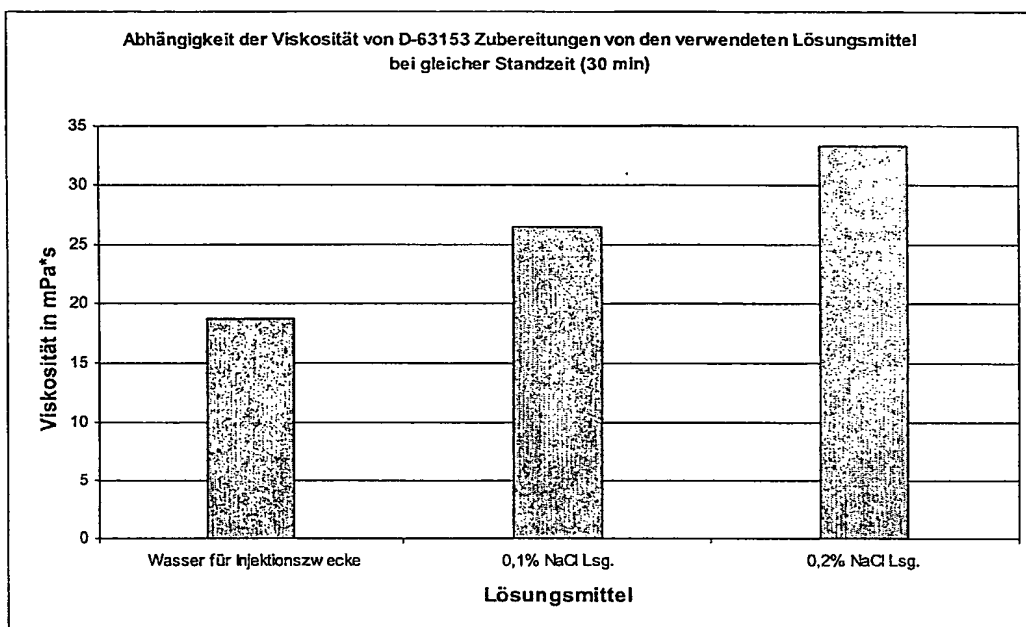


Fig. 3 (vgl. Beispiel 6): Darstellung des Zusammenhanges zwischen Viskosität der peptidischen Zubereitung und der Standzeit nach Rekonstitution (Viskosität wurde mittels Mikro-Kugelfall-Viskosimeter bestimmt).

5

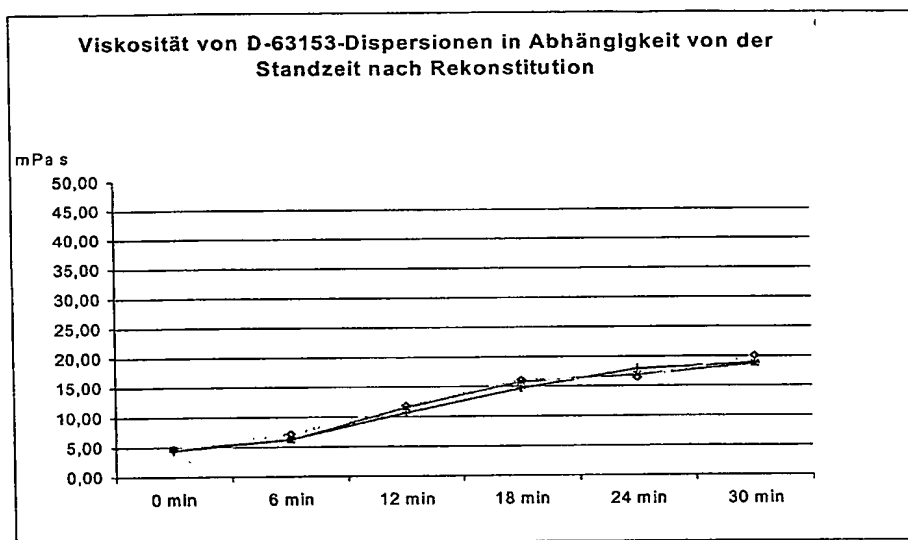


Fig. 4 (vgl. Beispiel 7): Einfluss der Standzeit nach Rekonstitution auf die Plasmaspiegel nach s.c. Injektion; Standzeit = 0 min.

- 5 Plasmakonzentration von D-63 153 nach s.c. Verabreichung von 65 mg D-63 153 gelöst in 2,6 ml 0,1 % (Gew./Vol.) NaCl-Lösung; direkt nach Herstellung der Testverbindung;

Concentrations (engl.) = Konzentrationen

Time (engl.) = Zeit

10

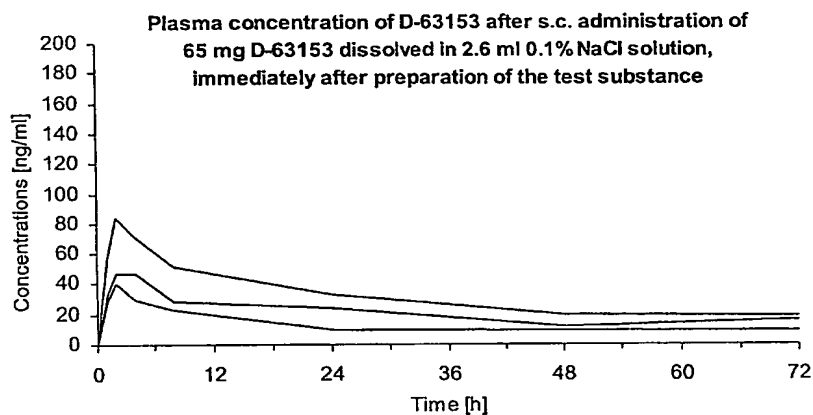


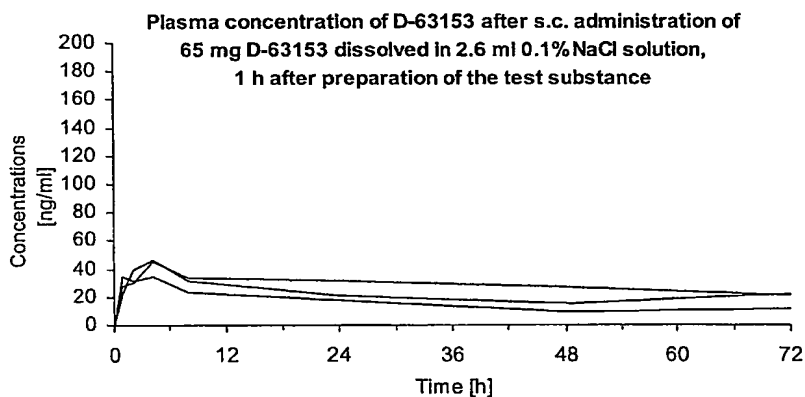
Fig . 5 (vgl. Beispiel 7): Einfluss der Standzeit nach Rekonstitution auf die Plasmaspiegel nach s.c. Injektion; Standzeit = 60 min.

5

Plasmakonzentration von D-63 153 nach s.c. Verabreichung von 65 mg D-63 153 gelöst in 2,6 ml 0,1 % (Gew./Vol.) NaCl-Lösung; 1 h (60 min) nach Herstellung der Testverbindung;

Concentrations (engl.) = Konzentrationen

10 Time (engl.) = Zeit



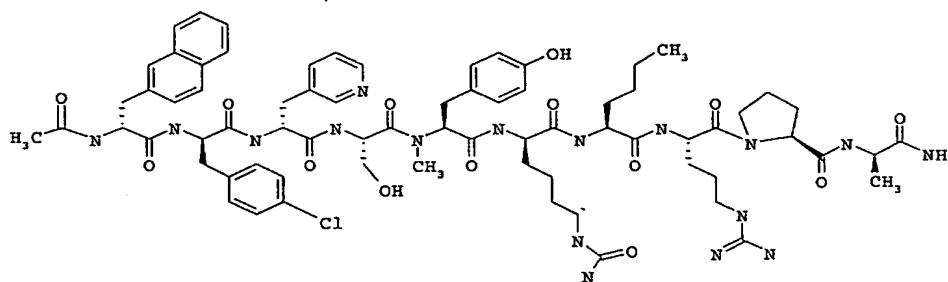
15

Fig. 6: Physikalisch-chemische Daten zu D-63 153

5 Sequenz: Ac-D-Nal(2)-D-Cpa-D-Pal(3)-Ser-N-Me-Tyr-D-Hci-Nle-Arg-Pro-D-Ala-NH₂

10 Name: D-63153 (z.B. Acetatsalz)

Strukturformel:



15

Molekularformel: C₇₂ H₉₆ Cl N₁₇ O₁₄ x C₂ H₄ O₂

20

Molekulargewicht: 1459.1 g/mole (freie Base)

Spez. Optische Rotation: - 47.0 to - 57.0 (0.25% in MeOH)

25

Löslichkeit: 0.75 mg/mL in Wasser

30

Aussehen: weisses amorphes Pulver, geruchslos